

## Adolesan Çocuklarda Hepatit B Belirteçlerinin İncelenmesi-Düzce Üniversitesi Hastanesi 5 Yıllık Sonuçlar

Önder KILIÇASLAN <sup>1</sup>, Nadide Melike SAV <sup>1</sup>, Seda Erişen KARACA <sup>1</sup>,  
Mehmet Ali SUNGUR <sup>2</sup>, Cihadiye Elif ÖZTÜRK <sup>3</sup>, Kenan KOCABAY <sup>1</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Hepatit B virüsü (HBV), akut ve kronik karaciğer hastalığının ve bunlara bağlı morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir. Ülkemizde 1998 yılında Hepatit B aşısı rutin aşı takvimine alındı. Bu çalışmada, ülkemizde Hepatit B aşısı uygulanmaya başladıktan sonra doğan çocuklardaki Hepatit B belirteçlerinin değerlendirilmesini amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvurup HBV seroloji testleri yapılan, rutin aşı takviminde aksama olmayan ve yaşları 10-19 arasında olan 310 çocuğun Hepatit B belirteçleri değerlendirildi. Çocukların tam aşıları sayılabilmeleri için 1999 ve sonrası doğumlu olanlar çalışmaya dahil edildi. Aynı hastanın farklı zamanlarda yapılan değerlendirmeleri çalışma dışı bırakıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya 166 (%53,5) erkek ve 144 (%46,5) kız toplam 310 çocuk alındı. Çocukların 192'sinde anti-HBs pozitif (%61,9), 118'inde (%38,1) negatif saptandı. Cinsiyetler açısından anti-HBs ve HBsAg pozitifliği karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.

**Sonuç:** Hepatit B aşısı sonrası bireylerin seropozitiflik durumları üzerine günümüzde fazla araştırma yapılmıyor olsa da çalışmamızda saptanan anti-HBs pozitiflik oranları; geniş bir popülasyonda yeni bir çalışma planlanarak aşılama sonrası anti-HBs düzeyinin değerlendirilmesinin tekrar gündeme gelmesini, belki de kişiden kaynaklanan sigara içme, fazla kilo problemi veya aşıların uygulanması yönünden kaynaklanan aşı transportu, saklama ve uygulama problemleri gibi sorunların ortaya çıkmasını sağlayarak, toplumda saptanan pozitif anti-HBs yüzdesinin istenilen düzeye gelmesini sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Adolesan; aşı; çocuk; hepatit B.

## Investigation of Hepatitis B Markers in Adolescent Children-Düzce University Hospital 5-Year Results

### ABSTRACT

**Aim:** Hepatitis B virus (HBV) is the main cause of acute and chronic liver disease and associated with morbidity and mortality. Hepatitis B vaccine was included in the routine vaccination schedule in 1998 in our country, In this study, we aimed to evaluate Hepatitis B markers in children born after hepatitis B vaccination was included in vaccination schedule in our country.

**Material and Methods:** Hepatitis B markers of 310 children, between the ages of 10-19 who were admitted to Düzce University Medical Faculty Pediatric Outpatient Clinics, were evaluated. Children born after 1999 were included in the study, so that they can be considered fully vaccinated. Evaluations of the same patient at different times were excluded from the study.

**Results:** A total of 310 children, 166 (53.5%) boys and 144 (46.5%) girls, were included in the study. Anti-HBs was positive in 192 (61.9%) of the children, and negative in 118 (38.1%). When anti-HBs and HBsAg positivity were compared in terms of gender, no significant difference was found.

**Conclusion:** Although there is not much research today on the seropositivity of individuals after hepatitis B vaccine, we hope that the anti-HBs positivity rates found in our study; will lead to plan new studies in a large population about the

1 Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

2 Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi İstatistik Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

3 Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Önder KILIÇASLAN, e-mail: [dronderkicsln@gmail.com](mailto:dronderkicsln@gmail.com)

Geliş Tarihi / Received: 11.11.2020, Kabul Tarihi / Accepted: 07.01.2021

positivity of anti-HBs detected in the society, with considering the effect of the emergence problems such as smoking, overweight problem or vaccine transport, storage and administration of vaccines on anti-HBs positivity rates, and will ensure that the percentage reaches to desired level.

**Keywords:** Adolescent; vaccine; child; hepatitis B.

## GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV), dünya çapında akut ve kronik karaciğer hastalığının ve bunlara bağlı morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), HBV'nin 2015 yılında dünya çapında 257 milyon kişide kronik enfeksiyona ve 887.000 ölüme neden olduğunu tahmin etmektedir. Her yıl, 5 yaşından küçük çocuklarda, çoğunlukla anneden çocuğa bulaşma ve erken dönemde yatay geçiş yoluyla neredeyse 2 milyon yeni enfeksiyon görülmektedir (1,2).

Hepatit B virüsü ile akut enfekte kişiler asemptomatik veya semptomatik olabilir. Akut hepatit semptomlarının gelişme olasılığı yaşa bağlıdır: 1 yaşından küçük bebeklerin %1'den azı, 1-5 yaş arası çocukların %5-15'i ve 5 yaşından büyüklerin ise %30-50'si semptomatik olmaktadır (3). Her ne kadar HBV kronik enfeksiyon, siroz, karaciğer yetmezliği ve ilerleyen dönemde karaciğer kanserine neden olabilese de aşı ile önlenilebilir bir hastalık olması elimizi kuvvetlendirmektedir. Dünya Sağlık Örgütü 1992 yılında, Hepatit B aşısını (HBA) HBV enfeksiyonu riski yüksek olan ülkelerde 1995'ten önce, diğer tüm ülkelerin ise 1997'den önce aşılama programlarına entegre etmesi gerektiğini önermiştir (4). Öneriler doğrultusunda 2015'in sonlarında, DSÖ üyesi 185 ülke, Genişletilmiş Bağışıklama Programında (GBP) HBA'yı da uygulamaya başlamıştır (1). Ülkemizde de GBP çerçevesinde, 1998 yılında HBA, rutin aşı takvimine alınmış, 2006 yılından itibaren de 0-1-6. aylarda olacak şekilde halen uygulanmakta olan aşı şemasına başlanmıştır (5).

Hepatit B enfeksiyonu (HBE) tanı ve takibi için kullanılan belirteçlerden Hepatit B virüsü yüzey antijeni (HBsAg); akut veya kronik enfeksiyonun varlığını gösterir. Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor (anti-HBs); HBV enfeksiyonu geçirmiş veya aşılanmış kişilerdeki koruyucu antikor varlığını değerlendirmede kullanılmaktadır. Hepatit B virüsü core antijenine karşı gelişen anti-HBc IgM akut HBE'yi veya HBsAg ve anti-HBs negatif iken pencere dönemi denilen geçiş döneminde HBV enfeksiyonunu saptamada; anti-HBc IgG ise geçirilmiş enfeksiyonun tespit edilmesinde kullanılmaktadır (6).

Hepatit B enfeksiyonunun kontrol altına alınabilmesi için, bebeklerin, adolesanların ve ek hastalıkları veya mesleki riskleri olan insanların aşılınması çok önemlidir (5). Bu retrospektif çalışmada, ülkemizde HBA uygulanmaya başlandıktan sonra doğan çocuklardaki Hepatit B belirteçlerinin değerlendirilmesini amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Retrospektif olarak planlanan çalışmaya; Ocak 2015-Aralık 2019 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine herhangi bir nedenle başvurup HBV seroloji testleri

yapılan, rutin aşı takviminde aksama olmayan ve yaşları 10-19 arasında olan 310 çocuk alındı.

Ülkemizde HBA'nın 1998 yılında rutin aşı takvimine girmesi nedeniyle çocukların tam aşıli sayılabilmeleri için 1999 ve sonrası doğumlu olanlar çalışmaya dahil edildi.

Aynı hastanın farklı zamanlarda yapılan değerlendirmeleri çalışma dışı bırakıldı.

Tüm sonuçlar yaş, cinsiyet ve anti-HBs, HBsAg sonuçlarına göre karşılaştırıldı. Anti-HBc IgG 92, Anti-HBc IgM ise 132 çocukta değerlendirildi. Hepatit B seroloji testleri Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarlarında, Abbott Diagnostics, (Almanya) kitleri kullanılarak microparticle enzyme immunoassay (MEIA) yöntemi ile çalışılmıştır.

Çalışma için Düzce Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (Tarih 01.06.2020, Karar No 2020/94).

## İstatiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleriyle incelenmiş, normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırmasında Independent samples t test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler beklenen değer kuralına göre Pearson ki-kare veya Fisher's Exact test ile analiz edildi. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler verilerin dağılımına göre ortalama±standart sapma veya ortanca, çeyrekler arası genişlik ve minimum-maksimum şeklinde, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. İstatiksel analizler SPSS v.22 paket programı ile yapılmış ve anlamlılık düzeyi 0,05 olarak dikkate alındı.

## BULGULAR

Çalışmaya 10-19 yaş arasında, 166 (%53,5) erkek ve 144 (%46,5) kız toplam 310 çocuk alındı. Çocukların 192'sinde anti-HBs pozitif (%61,9), 118'inde (%38,1) negatif saptandı. Anti-HBs pozitif saptanan çocukların ortanca titre değerleri 52,01mIU/ml (minimum: 10,11; maksimum:1000), negatif saptanan çocukların ise 2,75mIU/ml (minimum: 0,00; maksimum: 9,68) idi. Sadece 7 çocukta (%2,3) HBsAg pozitif saptandı. Olguların yaşlara göre dağılımı ve anti-HBs, HBsAg sonuçları Tablo 1'de gösterildi.

**Tablo 1.** Yaşlara göre anti-HBs ve HBsAg sonuçları

Yaş	n= 310 (n, %)	Anti-HBs (+) (n, %)	Anti-HBs titre Düzeyleri Ortalama (mIU/ml) [Minimum-Maksimum]	HBsAg (+) (n, %)
10	42 (13,5)	21 (50,0)	40,4 [0,00-1000]	2 (4,8)
11	46 (14,8)	31 (67,4)	18,25 [0,19-1000]	0 (0,0)
12	27 (8,7)	14 (51,9)	15,60 [0,03-1000]	1 (3,7)
13	27 (8,7)	19 (70,4)	16,50 [0,44-1000]	0 (0,0)
14	47 (15,2)	27 (57,4)	13,67 [0,19-1000]	2 (4,3)
15	39 (12,6)	22 (56,4)	11,58 [0,00-1000]	2 (5,1)
16	35 (11,3)	27 (77,1)	112,51 [0,00-1000]	0 (0,0)
17	36 (11,6)	25 (69,4)	24,09 [0,71-1000]	0 (0,0)
18	11 (3,5)	6 (54,5)	23,99 [0,00-1000]	0 (0,0)

Cinsiyetler açısından anti-HBs ve HBsAg pozitifliği karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,067$ ;  $p=0,456$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Cinsiyetlere göre Anti-HBs ve HBsAg pozitifliği, Anti-HBs düzeyleri, Anti-HBc IgG-M sonuçlarının karşılaştırılması

	Erkek (n=166)	Kız (n=144)	P
Anti-HBs (+)	95 (57,2)	97 (67,4)	0,067 <sup>#</sup>
HBsAg (+)	5 (3,0)	2 (1,4)	0,456 <sup>&amp;</sup>
Anti-HBs (mIU/ml) Ortanca (ÇAG) [min-max]	14,06 (57,66) [0,00-1000]	24,62 (154,87) [0,00-1000]	0,145 <sup>§</sup>
Anti HBc IgG (+)*	5 (10,4)	4 (9,1)	1,000 <sup>&amp;</sup>
Anti HBc IgM (+)**	-	-	-

\*: 218 hastanın verisi yok, bilinmiyor, 92 hasta (n=48 vs n=44) analiz edildi, \*\*: 178 hastanın verisi yok, bilinmiyor 132 hasta (n=70 vs n=62) analiz edildi, hiç pozitif yok, &: Fisher's exact, #: Pearsonchi-square, §: Mann-Whitney U test, ÇAG: Çeyrekler arası genişlik

Anti-HBs pozitif saptanan çocukların yaş ortalaması  $13,75 \pm 2,43$ , negatif saptananların ise  $13,35 \pm 2,46$  bulundu ve aralarında istatistiksel farklılık yoktu ( $p=0,165$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Anti-HBs durumuna göre cinsiyet ve yaş karşılaştırması

	Anti-HBs (+) (n=192)	Anti-HBs (-) (n=118)	P
Yaş, ortalama $\pm$ SS	$13,75 \pm 2,43$	$13,35 \pm 2,46$	0,165 <sup>§</sup>
Cinsiyet			
Erkek	95 (%49,5)	71 (%60,2)	0,067 <sup>#</sup>
Kız	97 (%50,5)	47 (%39,8)	

SS: Standart Sapma, §: Independent samples t test, #: Pearsonchi-square

En yüksek anti-HBs pozitiflik oranı yıllara göre bakıldığında 2017 yılına, yaşlara göre bakıldığında ise 16 yaşa ait idi (Tablo 4).

**Tablo 4.** Yaşlara ve yıllara göre anti-HBs pozitif saptanma yüzdeleri

	2015 (%)	2016 (%)	2017 (%)	2018 (%)	2019 (%)	Ortalama (%)
10 Yaş	50,0	50,0	100,0	33,3	50,0	50,0
11 Yaş	64,3	100,0	50,0	55,6	66,7	67,4
12 Yaş	66,7	50,0	40,0	33,3	66,7	51,9
13 Yaş	70,0	71,4	100,0	75,0	33,3	70,4
14 Yaş	46,7	50,0	60,0	60,0	69,2	57,4
15 Yaş	57,1	50,0	60,0	62,5	50,0	56,4
16 Yaş	88,9	25,0	100,0	100,0	57,1	77,1
17 Yaş		100,0	66,7	75,0	53,3	69,4
18 Yaş			0,0	66,7	57,1	54,5
Ortalama	64,4	65,1	66,7	60,0	57,8	61,9

## TARTIŞMA

Hepatit B enfeksiyonu *Hepadnaviridae* ailesine ait çift sarmallı bir DNA virüsü olan HBV'nin neden olduğu bir karaciğer enfeksiyonudur (7). Hepatit B virüsü, serumda, idrarda, tükürükte, nazofaringeal sekresyonlarda, gözyaşlarında, vajinal sekresyonlarda, menstrüel kan ve semende tespit edilebilir. Virüs bu nedenle perinatal, perkutan ve cinsel maruziyet yoluyla veya açık kesikler

ve yaralar varlığında kişiden kişiye yakın temas yoluyla bulaşabilir. Çocuklarda en yaygın bulaşma şekli perinatal enfeksiyondur (8). Bu nedenlerden ötürü de rutin aşı takvimine uyulması büyük önem arz etmektedir.

Hepatit B enfeksiyonu taraması, ülkeler arasında ufak farklılıklar olmakla birlikte HBsAg test edilmesini ve pozitifse, anti-HBs ve anti-HBc bakılarak enfeksiyon ve bağışıklığı ayırt edilmesini içerir (9). Ülkemizde HBV enfeksiyon taraması için HBsAg ve anti-HBs kullanılmaktadır. Serumda ortaya çıkan ilk belirteç HBsAg'dir ve esasında devam eden HBV enfeksiyonunu göstermektedir. İlk ortaya çıkan antikor ise anti HBc'dir. Anti HBc IgM özellikle HBsAg titrelerinin kaybolmaya başladığı anti-HBs'nin henüz oluşmadığı pencere dönemi denilen dönemde aktif enfeksiyonu saptamada önemlidir. İyileşmenin serolojik belirteci anti-HBs'dir ve geçirilmiş enfeksiyon veya aşılama sonrası gelişen bağışıklığı göstermektedir (10,11). Altı aydan uzun süre kanda HBsAg tespit edilmesi durumunda kronik HBE'den bahsedilmelidir (12). Taramalarda HBV ile enfekte olan hastaların tespiti kadar, aşısız bireylerin anti-HBs düzeyleri bakılarak negatif saptananların yakalanması ve aşılamalarının sağlanması da önemlidir. Yaşları 1 ve 12 arası olan 180 çocuğun alındığı bir çalışmada çocukların %21,6'sında anti-HBs sonuçları negatif bulunmuştur (13). Başka bir çalışmada ise mental motor retarde 95 çocuk değerlendirilmiş ve aşı olduğu bilinen 75 çocuğun %24'ünde seropozitiflik saptanmamıştır (14). Yapılan bir diğer çalışmada 7-18 yaş arasında bakılan anti-HBs negatiflik oranı %42,1 bulunmuştur (15). Balcı ve arkadaşlarının aşıları çocuklar üzerine yaptıkları çalışmada negatif anti-HBs saptanma oranı %19,86 idi (16). Çalışmamızda 310 çocuğun 192'sinde anti-HBs pozitif (%61,9), 118'inde (%38,1) negatif saptandı. Bu sonuca göre hepatit B aşılama şeması tamamlanmış olan çocukların %38,1'inde anti-HBs olmadığı görüldü. Anti-HBs negatif bulunan 118 çocuğun 8 tanesinde anti-HBc IgG pozitif saptandı. Bu çocukların 7'sinde HBsAg pozitif ve aktif HBV enfeksiyonu nedeni ile 1 çocuk ise HBsAg negatif bulunarak iyileşmiş HBV enfeksiyonu nedeni ile takipliydi.

Hepatit B enfeksiyonu aşı ile önlenbilir hastalıklardandır. Ülkemizde HBA B aşısı 1998 yılından itibaren rutin aşı takviminde 3 doz olacak şekilde yer almaktadır (17). Aşısı yapılmamış veya eksik yapılmış ve anti-HBs mL başına 10 mIU'dan az bulunan çocuklarda 1 ay ara ile 2 doz ve son dozdan 5 ay sonra 3. doz olacak şekilde aşılama yapılması önerilmektedir (18, 19). Hastalarımızın tümünün rutin aşıları tam olarak uygulanmıştı. Buna rağmen %38,1'inde (118 çocuk) anti-HBs negatif, %2,3'ünde (7 çocuk) ise HBsAg pozitif saptandı. Hepatit B aşılama şeması tamamlanmış sağlıklı kişilerde anti-HBs'nin 10 mIU'dan yüksek titreye ulaştıktan sonra zaman içinde düşse bile immün hafızanın sürdüğü ve bireyi korumaya devam ettiği düşünülmektedir (20). Çalışmamıza alınan çocuklardan anti-HBs negatif saptananların sonuca yönelik başarısızlığın sorgulanması ve nedenlerin ortaya konması gerekmektedir. Bazı durumlarda aşıdan sonraki yıllarda koruyucu titre değeri düşmektedir. Buna göre risk altındaki kişiler ve durumlar; erkek cinsiyet, sigara kullanımı, obezite varlığı ve ayrıca aşının soğuk zincire

uyulmadan transfer edilmesi, aşı takvimine uyulmaması, aşının uygun teknikte yapılmaması olarak sayılabilir (21). Aşılama sonrası test, yalnızca risk faktörü değerlendirmesine dayalı olarak aşıya tam yanıt veremeyebilecek kişilerde önerilir. Bazı popülasyonlarda (yani hemodiyaliz hastaları; immün sistemi zayıflamış kişiler; cinsel eşi HBsAg pozitif olan kişiler; HBsAg pozitif anne bebekleri ve sağlık personelleri) anti-HBs testi, aşı serisinin tamamlanmasından 1 ila 2 ay sonra yapılmalıdır (9,20). Buna göre; yanıt veren kişi, aşı serisinin tamamlanmasından sonra mL başına 10 mIU veya daha fazla anti-HBs seviyesine sahip bir kişi olarak tanımlanır. İlk aşı serisinden sonra anti-HBs seviyesi mL başına 10 mIU'dan azsa, yeniden aşılanmalıdır (22). Yanıt vermeyen kişi ise altı doz veya daha fazla HBA'dan sonra anti-HBs düzeyi mL başına 10 mIU'dan az olan kişi olarak tanımlanır (23). Biz de anti-HBs negatif saptanan ve HBV ile enfekte olmamış çocuklara hepatit B aşılarını 3 doz şeklinde tekrar yaptırmaları gerektiğini bildirdik.

Hepatit B aşısı sonrası bireylerin seropozitiflik durumları üzerine günümüzde fazla araştırma yapılmıyor olsa da kısıtlılıklarla yapılan retrospektif çalışmamızda saptanan anti-HBs pozitiflik oranları; geniş bir popülasyonda yeni bir çalışma planlanarak bu durumun tekrar gündeme gelmesini, belki de kişiden kaynaklanan sigara içme, fazla kilo problemi veya aşıların uygulanması yönünden kaynaklanan aşı transportu, saklama ve uygulama problemleri gibi sorunların ortaya çıkmasını sağlayarak, toplumda saptanan pozitif anti-HBs yüzdesinin istenilen düzeye gelmesini sağlayacaktır. Ayrıca ailelerin ve gençlerin HBE ve aşısı konusunda bilgilendirilmeleri sağlanarak toplumsal farkındalığın artırılması planlanmalıdır.

Çalışmanın kısıtlılıkları; çalışma retrospektif dosya taraması şeklinde olduğu için güncel olan bilgilere ulaşılamadı. Ailelerin beyanına yönelik oluşturulan kayıtlar değerlendirildi ve her hastanın aşı kartı görülemedi. Çocukların sigara kullanımı, güncel kilo durumları değerlendirilemedi. Anti-HBs negatif saptanan çocukların ilgili aile hekimlikleri aşıların uygulanış yolu, saklama koşulları ve soğuk zincir ile transport basamakları paylaşılamadı.

**Yazar katkıları:** Fikir/Kavram: Ö.K., N.M.S., S.E.K.; Tasarım: Ö.K., S.E.K., M.A.S., K.K.; Veri Toplama: Ö.K., C.E.Ö.; Analiz ve Yorum: Ö.K., M.A.S., C.E.Ö., K.K.; Literatür Taraması: Ö.K., N.M.S.; Makale Yazımı: Ö.K., N.M.S., S.E.K., M.A.S., C.E.Ö., K.K.; Eleştirel İnceleme: Ö.K., N.M.S., S.E.K., M.A.S., C.E.Ö., K.K.

#### KAYNAKLAR

- World Health Organization [Internet]. Geneva Global hepatitis report 2017. World Health Organization. [Updated: 2017 April; Cited: 2020 Nov 1]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255016>.
- Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, Siberry G, Chang MH, Thorne C, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4(6): 466-76.
- Hepatitis B. In: Carol J. Baker, editor. *Red Book Atlas of Pediatric Infectious Diseases*. Itasca: American Academy of Pediatrics; 2020. p. 266-74.
- Expanded programme on immunization. Global Advisory Group Part 1. *Wkly Epidemiol Rec* 1992; 67(3): 11-5.
- Özmerit EN. Dünya'da ve Türkiye'de aşılanma takvimindeki gelişmeler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 168-75.
- Kara İH. Akut Viral Hepatit B. *Türk Aile Hek Derg* 2008; 12(1): 39-43.
- Aspinall EJ, Hawkins G, Fraser A, Hutchinson SJ, Goldberg D. Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review. *Occup Med (Lond)* 2011; 61(8): 531-40.
- Burns GS, Thompson AJ. Viral Hepatitis B: Clinical and Epidemiological Characteristics. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014; 4(12): a024935.
- Wilkins T, Sams R, Mary Carpenter M. Hepatitis B: Screening, Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Am Fam Physician* 2019; 99(5): 314-23.
- Gülşen HH, Yüce A. Viral Hepatitler. Özen H, Yüce A, Gürakan F, Temizel İNS, Demir H, editörler. *Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme*. İstanbul: Akademi Yayınevi; 2012. s. 242-54.
- Fawaz R, Jonas MM. Acute And Chronic Hepatitis. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M. *Pediatric Gastrointestinal And Liver Disease*. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 908-15.
- Ponde RAA. The underlying mechanisms for the "simultaneous HBsAg and anti-HBs serological profile". *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30(11): 1325-40.
- İşcan G, Taşar MA. Aşı şeması tamamlanan çocuklarda operasyon öncesi anti-HBs düzeylerinin değerlendirilmesi. *Konuralp Tıp Dergisi*. 2018; 10(2): 244-7.
- Urgancı N, Kafadar İ. Mental Motor Retarde Çocuklarda Hepatit A ve B Sıklığı. *JAREM*. 2018; 8(8): 125-8.
- Doğan E, Sevinç E, Kuru C. Karabük ilinde çocuk hastalarda hepatit A, B ve C seroprevalansı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2017; 16: 97-100.
- Balcı M, Küçük Ö, Erdoğan Y, Yazar H, Satılmış Ö, Uyar M ve ark. Çocuklarda HBV aşısının koruyuculuk oranı ve anti-HBs değerlerinin yaş ve cinsiyet ile olan ilişkisi. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2012; 2(3): 131-5.
- Gülcü S, Arslan A. Çocuklarda aşı uygulamaları: Güncel bir gözden geçirme. *DÜ Sağlık Bil Enst Derg*. 2018; 8(1): 34-43.
- Gür E. Adolesanlarda bağışıklama ve önemi. *Klinik Gelişim*. 2012; 25: 12-5.
- Zuckerman JN. Protective efficacy, immunotherapeutic potential, and safety of hepatitis B vaccines. *J Med Virol*. 2006; 78(2): 169-77.
- Akşit S. Aşılarla ilgili genel kurallar. *Klinik Gelişim*. 2012; 25: 4-11.
- Duran F, Kaya A, Zararsız A, Şahin İO, Aldemir BA, Bostancı PK, ve ark. Hastanemize başvuran 0-18 yaş arası çocuklarda hepatit B, hepatit C ve hepatit D seroprevalansı. *J Pediatr Inf*. 2017; 11(1): 1-6.
- Schillie S, Harris A, Gelles RL, Romero J, Ward J, Nelson N. Recommendations of the advisory committee on immunization practices for use of a

- hepatitis B vaccine with a novel adjuvant. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018; 67(15): 455-8.
23. Schillie S, Murphy TV, Sawyer M, Ly K, Hughes E, Jiles R, et al. CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. MMWR Recomm Rep. 2013; 62(RR-10): 1-19.